



**TRABAJO FIN DE GRADO PODOLOGÍA**

# **SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO.**

Alumno: María Herrera Casamayor

Tutor: Prof.Dr. Francisco Javier Álvaro Afonso

# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

2019

## ÍNDICE

<b>1 ABREVIATURAS</b>	1
<b>2 RESUMEN</b>	2
<b>3 INTRODUCCIÓN</b>	3
3.1 Diabetes Mellitus (DM)	3
3.2 Complicaciones de la DM	4
3.2.1 Alteraciones microvasculares	4
3.2.2 Alteraciones macrovasculares	4
3.3 Síndrome de pie diabético:	5
3.3.1 Prevalencia de las Úlceras de Pie Diabético:	5
3.3.2 Etiopatogenia del Síndrome de Pie Diabético.	5
3.4 Tratamiento de las UPD	6
3.4.1 Tratamiento local de las UPD	6
3.4.2 Tratamiento quirúrgico de las UPD	7
3.4.3 Terapia avanzadas en el tratamiento de UPD	7
3.4.4 Sustitutos cutáneos.	8
3.5 Justificación	9
3.6 Objetivos:	10
<b>4 METODOLOGÍA</b>	10
<b>5 DESARROLLO</b>	11
5.1 Clasificación de los sustitutos dermoepidérmicos	11
5.2 Indicaciones y criterios de aplicación de los sustitutos cutáneos	16
5.3 Resultados	16
5.4 Discusión	21
<b>6 CONCLUSIONES</b>	22
<b>7 BIBLIOGRAFÍA</b>	23
<b>8 ANEXOS</b>	26

# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

2019

## 1 ABREVIATURAS

- **SDE:** Sustitutos dermoepidérmicos.
- **DM:** Diabetes Mellitus.
- **UPD:** Úlcera de Pie diabético.
- **MEC:** Matriz extracelular.
- **FDC:** Factores de crecimiento
- **MB:** Membrana basal
- **CEA:** Autoinjerto epidérmico cultivado.
- **FGF:** Factor de crecimiento de fibroblastos.
- **EFG:** Factor de crecimiento epidérmico.
- **VEGF:** Factor de crecimiento del endotelio vascular.
- **PDGF:** Factor de crecimiento derivado de plaquetas.

## 2 RESUMEN

La Diabetes Mellitus (DM) es una patología de origen metabólico con gran impacto social a nivel mundial. Entre las complicaciones de la DM se encuentra la aparición de Úlceras de Pie Diabético (UPD). La UPD es el principal factor responsable de las amputaciones no traumáticas en los pacientes con DM, aumentando las tasas de mortalidad en esta población. El tratamiento de las UPD debe incluir un manejo holístico del paciente, valorando tanto aspectos sistémicos y locales asociados a la lesión. En el tratamiento de UPD con evolución tórpida es necesario la incorporación de terapias avanzadas entre las que se encuentran los sustitutos dermoepidérmicos (SDE). Este tipo de terapias se utilizan para reemplazar la matriz extracelular con la intención de regular la expresión de factores de crecimiento y citoquinas proinflamatorias en la cicatrización. Según la literatura consultada no se han asociado hasta el momento efectos adversos relacionados con la utilización de SDE en pacientes con UPD, por lo que parecen tratamientos seguros. Actualmente existen pocos estudios de eficiencia en el uso de este tratamiento en UPD que justifiquen su coste-efectividad.

**Palabras clave:** sustitutos cutáneos, sustitutos dermoepidérmicos, úlceras de pie diabético, úlceras crónicas, diabetes mellitus

## ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic pathology with great social impact worldwide. Among the complications of DM is the appearance of Diabetic Foot Ulcers (UPD). UPD is the main factor responsible for non-traumatic amputations in MD patients, increasing mortality rates in this population. The treatment of UPD should include a holistic management of the patient, valuing both systemic and local aspects associated with the lesion. In the treatment of UPD with torpid evolution, it is necessary to incorporate advanced therapies, among which are dermoepidermal substitutes (SDE). This type of therapy is used to replace the extracellular matrix with the intention of regulating the expression of growth factors and pro-inflammatory cytokines in healing. According to the literature consulted, no adverse effects related to the use of EDS in patients with UPD have been associated so far, so they seem to be safe treatments. Currently, there are few studies on the efficiency of the use of this treatment in UPD that justify its cost-effectiveness.

**Key words:** Skin substitutes,dermo epidermal substitutes, diabetic foot ulcer, chronic wound, diabetes mellitus.

## 3 INTRODUCCIÓN

### 3.1 Diabetes Mellitus (DM)

La DM es una situación crónica que se produce cuando el organismo es incapaz de producir suficiente insulina o no es capaz de producirla. También podría definirse como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglucemia resultante de la acción de la insulina y/o defectos en la secreción de la misma.<sup>(1, 2)</sup>

La insulina es una hormona producida en el páncreas cuya función es transportar glucosa desde la sangre hasta las células. Cualquier situación que impida a la insulina hacer su función dará lugar a un aumento de glucosa en sangre que mantenido en el tiempo causará daños en el organismo que pueden llegar a ser incapacitantes y peligrosos para el día a día de los pacientes. Entre los síntomas de una hiperglucemia pueden incluirse poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia, visión borrosa etc <sup>(1, 2)</sup>

La DM se puede clasificar en dos tipos:

- Diabetes tipo 1
  - Se produce por una reacción autoinmune, donde el sistema de defensa del organismo destruye las células  $\beta$  productoras de insulina en el páncreas. Este tipo de diabetes afecta a un 5-10% de la población<sup>(2)</sup>; afectando principalmente a niños, jóvenes y adultos. Los pacientes que sufren diabetes tipo 1 requerirán de un tratamiento con insulina exógena.
  - Este tipo de diabetes puede parecer de forma repentina y producir un síndrome secundario a las hiperglucemias no controladas caracterizado por polidipsia, poliuria, falta de energía, pérdida de peso y visión borrosa.<sup>(1)</sup>
- Diabetes tipo 2
  - El organismo es capaz de producir la insulina, pero es resistente a esta. Este tipo se da en un 90-95%<sup>(2)</sup> de la población que sufre DM. Se da en pacientes con obesidad o alto nivel de grasa corporal en la zona abdominal. Esta forma de diabetes aumenta en la población de avanzada edad que sufre obesidad ligada a una nutrición inadecuada y que practican escasa o nula actividad física. Micción frecuente, pérdida de peso y visión borrosa son algunos de los síntomas que pueden desarrollarse en pacientes con DM tipo 2. La opción de tratamiento se basa en tres pilares fundamentales: dieta, ejercicio y medicación. <sup>(1)</sup>

Una hiperglucemia crónica podría asociarse a largo plazo con disfunción y fallo de diferentes órganos como los ojos, riñones, corazón, nervios y vasos sanguíneos. Entre las complicaciones de la diabetes distinguimos dos grupos; Alteraciones microvasculares donde se incluye la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética y; Alteraciones macrovasculares en la cual las más importante es la enfermedad cardiovascular y la insuficiencia arterial periférica.

### 3.2 Complicaciones de la DM

#### 3.2.1 Alteraciones microvasculares

- Retinopatía diabética

Su causa es el daño de los vasos sanguíneos de la capa posterior del ojo y la retina, lo que produce ceguera y discapacidad visual.<sup>(1)</sup>

- Nefropatía diabética

Causada por una alteración de los vasos sanguíneos de los riñones. Esta alteración da lugar a insuficiencia renal en la cual el paciente puede sufrir fatiga, anemia y dificultad para concentrarse.<sup>(1)</sup>

- Neuropatía diabética

Una lesión de los nervios puede generar pérdida sensorial, lesiones en los miembros inferiores e impotencia sexual. El paciente puede manifestar entumecimiento, dolor en las extremidades y disminución de la sensibilidad que puede dar lugar a lesiones que pueden derivar en una infección y acabar en una amputación del miembro inferior.<sup>(1)</sup>

El síndrome de pie diabético es causado por trastornos en los vasos sanguíneos y en los nervios. Estas alteraciones pueden complicarse en úlceras que si no son tratadas a tiempo derivan en amputaciones.<sup>(1)</sup>

#### 3.2.2 Alteraciones macrovasculares

- Enfermedad Cardiovascular.

Es causado por daños en los vasos sanguíneos entre los cuales se incluye arterioesclerosis y obstrucción arterial. El estrechamiento de las arterias reduce el flujo sanguíneo en el miembro inferior lo que produce dolor y un enlentecimiento en la cicatrización de heridas.<sup>(1)</sup>

### 3.3 Síndrome de pie diabético:

El síndrome de pie diabético es definido según la Organización Mundial de la Salud como “La presencia de ulceración, infección y/o gangrena en el pie asociada a neuropatía diabética y a diferentes grados de enfermedad vascular periférica como consecuencia de la interacción compleja de diferentes factores inducidos por una hiperglucemia mantenida”.<sup>(3)</sup>

#### 3.3.1 Prevalencia de las Úlceras de Pie Diabético:

La prevalencia del síndrome del pie diabético varía entre el 1,3% - 4,8% a nivel mundial y se calcula que el 15-25% de las personas con DM se verán afectadas a lo largo de su vida por úlceras que pueden derivarse en amputaciones. Esta prevalencia está influenciada por factores sociales, sanitarios y preventivos.<sup>(3)</sup>

En España la DM es la primera causa de amputación no traumática representando el 60 – 80% de las amputaciones de la extremidad inferior. Los datos informan que aproximadamente el 85% de las amputaciones que se realizan son precedidas de úlceras en el pie.<sup>(3)</sup>

En los últimos 10 años ha incrementado el número de amputaciones debido a la escasez de planes preventivos y equipos multidisciplinares que atienden de forma precoz a los pacientes.<sup>(3)</sup>

#### 3.3.2 Etiopatogenia del Síndrome de Pie Diabético.

El síndrome de pie diabético cuenta con dos factores etiopatogénicos principales cuya progresión está relacionada con el mal control metabólico. Estos dos factores son la neuropatía y la enfermedad arterial periférica. A su vez, otro factor importante relacionado con la evolución tórpida de las UPD y la posterior amputación es la infección.<sup>(3)</sup>

Aproximadamente un 60% de las UPD desarrollarán una infección.<sup>(3)</sup> Por lo tanto, un diagnóstico y una atención precoz podrían reducir las tasas de amputación.

Los pacientes con DM también pueden desarrollar neuroartropatía de Charcot como unas de las complicaciones más severas de la neuropatía. Esta patología implica una progresiva destrucción de articulaciones tejidos blandos y huesos del pie.<sup>(3)</sup>

### 3.4 Tratamiento de las UPD

Ante una UPD habrá que realizar, en primer lugar, una valoración general y específica tanto de la extremidad como de la lesión.

Dada esta situación, se implantó una opción de tratamiento de úlceras en la que se prepara el lecho para acelerar el proceso de cicatrización. Con el fin de aplicar esta teoría, se introdujo por el International Advisory Board on Wound Bed Preparation el algoritmo TIME.<sup>(3)</sup>

Este algoritmo TIME consiste en:

T ( Tissue): Control del Tejido no viable o deficiente.

I ( infection): Control de la infección o inflamación.

M (Moisture): Control del exudado.

E (Edge): Estimulación de los bordes de la herida que no mejoran o están debilitados.

#### Tipo de lesiones:

Dependiendo del factor que haya intervenido para su desarrollo, Las úlceras de pie diabético se diferencian en tres grupos; Neuropáticas, isquémicas y neuroisquémicas. **(Ver Anexo 1)**

#### 3.4.1 Tratamiento local de las UPD

En el abordaje de UPD es esencial el desbridamiento de lesión. Este puede ser mecánico, autolítico, enzimático o quirúrgico. <sup>(3, 4)</sup>

Tras el desbridamiento de la lesión se puede incorporar tratamientos locales mediante la incorporación de apósitos con distintas acciones.

- Control olor, carbón activado.
- Moduladores de proteasas
- Apósitos con Plata
- Alginatos
- Espumas
- Miel
- Hidrogeles
- Hidrocoloides

**(Ver Anexo 2)**



### 3.4.2 Tratamiento quirúrgico de las UPD

La opción del tratamiento quirúrgico dependerá de la situación y del grado de la lesión. La cirugía conservadora tiene como objetivo restaurar el movimiento articular y corregir deformidades.<sup>(3, 5)</sup>

(Ver Anexo 3)

### 3.4.3 Terapia avanzadas en el tratamiento de UPD

Las terapias avanzadas tendrán indicación en aquellas situaciones en las que la lesión no evolucione.

- **Terapia de Presión negativa:** Este tratamiento consiste en la aplicación tópica de presión subatmosférica en el lecho de lesión. La presión negativa ejercida a través de una succión puede producir una proliferación de factores de crecimiento del endotelio vascular, facilitando la neoangiogénesis y la proliferación celular. La lesión será cubierta previo desbridamiento por una espuma o gasa con una capa de film que sellará los bordes, creando un área totalmente hermética. Esta terapia está contraindicada en pacientes con enfermedad arterial periférica y en pacientes con presencia de infección en los que no se realice un desbridamiento previo.<sup>(3)</sup>
- **Factores de crecimiento:** Se trata de polipéptidos biológicamente activos que alteran el crecimiento, diferenciación, metabolismo de células diana e inducen la vía de transducción de señales. El factor de crecimiento derivado de plaquetas recombinante tópico (FCDPrh) es el único tratamiento aprobado por la FDA en el tratamiento de UPD.<sup>(3)</sup>
- **Terapia de Oxígeno Hiperbárico:** Terapia en la cual el paciente es sometido a oxígeno al 100% a una presión entre 1,5 y 3 atmósferas absolutas en una cámara hiperbárica en sesiones de 90 minutos. De esta forma aumenta la concentración de oxígeno en sangre dando lugar a la cicatrización de las UPD.<sup>(6)</sup>
- **Terapia con Células Madre:** Cuentan con una gran capacidad de auto-renovación y diferenciación celular. Favorecen la cicatrización de la herida promoviendo la motilidad celular y la angiogénesis. Serán administradas por vía intravenosa con el fin de llegar a áreas de inflamación y con déficit de oxígeno.<sup>(7)</sup>
- **Sustitutos Cutáneos:** Son un grupo heterogéneo que tiene como objetivo la cicatrización completa de la lesión. Necesitan ser colocados en un lecho limpio y desbridado para estimular la migración celular, angiogénesis y la epitelización. Están diseñados tanto para cubrir defectos de forma temporal como permanente.<sup>(8)</sup>

### 3.4.4 Sustitutos cutáneos.

Este tipo de terapia avanzada promueve el cierre completo de la úlcera mediante la reconstrucción de la lesión cutánea y la suplencia de la función del defecto<sup>(8)</sup>. Esta nueva terapia avanzada puede realizarse una vez que el tratamiento conservador no mejore más de un 40% después de la 4ª semana de tratamiento con terapias convencionales<sup>(9)</sup>; No obstante, también podría utilizarse como apoyo a una terapia convencional. Los injertos de piel pueden ser una opción de tratamiento para las UPD, ya que algunos estudios evidencian que la utilización de los mismos promueve una cicatrización de la lesión más rápida y eficaz al compararlos con la terapia estándar.<sup>(10)</sup>

Estos sustitutos han de colocarse en el lecho de la herida para asumir las funciones necesarias de una adecuada evolución; previamente habrá que realizar un desbridamiento para eliminar el tejido desvitalizado.<sup>(11)</sup>

La clasificación de los sustitutos cutáneos está determinada según sus componentes: celular y acelular; según la estructura que reemplace: epidérmicos, dérmicos, dermoepidérmicos y según su origen: Autólogo, alogénico, xenogénico y bioingeniería o piel artificial.<sup>(12)</sup>

- Según sus componentes<sup>(12)</sup>:
  - Acelular: Sustancias naturales o de origen sintético cuyo objetivo es proteger la lesión con el fin de evitar la infección y aportar una red en la cual puedan adherirse células para migrar, proliferar y para adherirse al lecho.
  - Celular: Estos sustitutos presentan citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento que influyen de forma positiva en el cierre de la herida promoviendo la angiogénesis y la re-epitelización de la zona afectada.
- Según la estructura que reemplace<sup>(12)</sup>:
  - Sustitutos epidérmicos: son queratinocitos autólogos cultivados hasta dar lugar a un autoinjerto epidérmico cultivado (CEA). Son frágiles, de coste elevado y su disponibilidad no es inmediata.
  - Sustitutos dérmicos: Son elegidos en casos en los que la lesión sea más profunda, en situaciones en las que la dermis se vea comprometida parcial o totalmente. Están compuestos de una porción celular como son los fibroblastos y otra porción de una matriz no celular.
  - Sustitutos dermoepidérmicos: Son protagonistas en aquellas lesiones en las cuales este comprometido el espesor completo de la piel. Utilizan células

alogénicas de la piel incorporados en un soporte dérmico. Estos biomateriales suministrarán factores de crecimiento, citoquinas y matriz extracelular (MEC) mientras se inicia la regeneración de la herida.

- Según su origen <sup>(8)</sup>:
  - Autogénico: piel procedente del mismo paciente.
  - Alogénico: piel procedente de otros humanos.
  - Xenogénico : piel procedente de animales con estructuras cutáneas similares
  - Bioingeniería o piel artificial: Productos utilizados para el reemplazamiento cutáneo creado en un laboratorio a partir de cultivos de componentes y células de la piel.

### 3.5 Justificación.

Se estima que en torno al 25% de los pacientes con diabetes desarrollarán una úlcera a lo largo de su vida, además aproximadamente el 50% de estas úlceras presentarán una infección y en torno al 20% de estas infecciones moderadas o graves derivarán en algún tipo de amputación. Por otro lado, las tasas de mortalidad tras una amputación mayor superan el 70%, a los 5 años en estos pacientes, apareciendo unas prevalencias de mortalidad similares a otras patologías como el cáncer colorectal.<sup>(13)</sup>

A pesar de la presencia de tratamientos sistémicos y locales para el manejo de las úlceras de pie diabético, siguen existiendo pacientes con úlceras que presentan una evolución tórpida (Hard-to- heal ulcer) y en las que es necesario la combinación de nuevas terapias avanzadas. Según resultados de hospitales europeos alrededor del 77% de las UPD cicatrizarán en 1 año y además el 40% de los pacientes volverán a ulcerarse durante los próximos 12 meses a la curación de la misma.<sup>(13)</sup>

Por todo lo comentado anteriormente, en esta revisión nos planteamos realizar una revisión bibliográfica sobre la evidencia existente en la utilización de terapias avanzadas como son los SDE, en términos de eficacia y eficiencia, en el tratamiento de UPD.

## 3.6 Objetivos:

Los objetivos planteados en esta esta revisión son los siguientes:

- Identificar y clasificar los distintos tipos de sustitutos cutáneos para el tratamiento de úlceras de pie diabético.
- Revisar las indicaciones y los criterios de aplicación de los sustitutos cutáneos.
- Estudiar la eficacia, eficiencia y seguridad de los sustitutos cutáneos en el tratamiento de úlceras de pie diabético.

## 4 METODOLOGÍA

- **Diseño del estudio:** Revisión bibliográfica narrativa.
- **Fuentes de información:** Para llevar a cabo el desarrollo de esta revisión bibliográfica se han realizado búsquedas en diferentes bases de datos electrónicas siendo Pubmed la base principal complementándose con otras bases como Cochrane y Scielo.
- **Estrategias de búsqueda:** Los términos de búsqueda utilizados en las bases de datos fueron: skin substitutes, dermoepidermal skin substitutes, skin grafts , diabetic foot ulcer, chronic wound.
- **Criterios de selección:**
  - **Criterios de inclusión:** Artículos publicados en los 5 últimos años, excepto un artículo de 2012, haciendo hincapié en ensayos clínicos aleatorizados, metanálisis, y revisiones bibliográficas; referentes a humanos y artículos tanto en español como en inglés.
  - **Criterios de exclusión:** El principal criterio de exclusión fueron aquellos artículos que no tratasen sobre los sustitutos cutáneos o aquellos en los que se hiciese referencia a afecciones que no fuesen las UPD.
  - **Resultados de Búsqueda:** En una primera búsqueda se seleccionaron un total de 180 artículos. Después de realizar la lectura del título y del resumen, se destacaron 47 artículos relevantes para la evaluación a texto completo. De los cuales, se utilizaron 33 artículos para la realización de dicha revisión bibliográfica. **(Anexo 4)**

## 5 DESARROLLO

### 5.1 Clasificación de los sustitutos dermoepidérmicos

La piel es el órgano más grande del organismo compuesto por varias capas siendo estas la epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo. En caso de lesiones profundas, el daño de la capa dérmica puede suponer el deterioro permanente de su función. El objetivo de la utilización de terapias avanzadas como son los sustitutos cutáneos es promover la cicatrización completa de la lesión mediante la reconstrucción cutánea.<sup>(14)</sup>

Los factores que se consideran a la hora de establecer sistemas de clasificación de los SDE son:<sup>(15)</sup>

- **Celularidad:**
  - Celulares: Los sustitutos secretan sustancias propias de los materiales que lo componen influyendo directamente en la cicatrización de la lesión favoreciendo procesos como la formación de tejido de granulación o la angiogénesis.
  - Acelulares: Se refiere a sustancias naturales o sintéticas cuyo fin es proteger la lesión para evitar complicaciones como la infección. Puede ser aplicadas en lesiones superficiales y profundas mientras que a su vez pueden estar compuestas o no por componentes biodegradables.
- **Estratificación:** Los SDE pueden estar compuestos de una sola capa o de dos. Dependiendo de su composición podrán reemplazar tanto la capa epidérmica como la dérmica.
- **Región reemplazada:** Las regiones aptas para ser reemplazadas son la epidermis, dermis o ambas. Los sustitutos epidérmicos incluyen CEA que utilizados por si solos pueden dar resultados clínicos más desfavorables, mientras que los sustitutos dérmicos cuentan con mayor estabilidad generando resultados de cicatrización más eficaces.
- **Origen y materiales utilizados:** Los materiales utilizados para la formación de dichos sustitutos cutáneos pueden proceder de fuentes naturales (colágeno, fibrina, elastina) o sintéticas (silicona, nylon, polyglactina). Existen materiales compuestos por dos o más sustancias de diferente composición y morfología para obtener propiedades específicas.
- **Permanencia:** Se consideran productos biodegradables (temporales) aquellos compuestos por materiales como el colágeno, elastina etc. Algunas formas de materiales sintéticos se consideran bioinertes (permanentes) mientras que otros son degradados por vías metabólicas.

(Ver Anexo 5)

Los sustitutos cutáneos han disminuido la morbi-mortalidad de los pacientes con UPD. Entre los componentes básicos de cada sustituto se encuentran materiales compuestos por matrices extracelulares, factores de crecimiento y células.<sup>(14)</sup>

- **Matriz extracelular (scaffolds) (MEC):** La MEC sirve de guía para la adhesión, proliferación y diferenciación celular. Permiten la generación de nuevos vasos necesarios para que las capas cutáneas sean viables. La MEC está creada por polímeros como el colágeno, glicosaminoglucanos, ácido hialurónico, fibronectina, gelatina y alginatos.
- **Factores de crecimiento (FDC):** Su uso acelera la cicatrización e inhibe procesos perjudiciales para la misma. Los FDC aceleran la migración celular y la neo vascularización a la vez que previenen la fibrosis creando así una piel con mejores resultados funcionales y estéticos. Principalmente son considerados los Factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), Factores de crecimiento epidérmico (EFG), Factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), Factores de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).
- **Células implicadas:**
  - **Fibroblastos:** Predominan en la capa dérmica secretando colágeno y fibronectina. Juegan un papel adicional en la angiogénesis.
  - **Queratinocitos:** Constituyen la mayor parte de la epidermis desempeñando el mantenimiento de las barreras físicas y la epitelización en la cicatrización de las lesiones.
  - **Células madre mesenquimales:** Son aquellas células multipotentes con gran capacidad de diferenciación.
  - **Melanocitos:** Residen en la capa basal de la epidermis siendo las responsables de la producción de melanina. La mayoría de los injertos conducen a una piel hipopigmentada, por ello, la adición de los melanocitos ofrece mejores resultados estéticos.
  - **Macrófagos:** Los macrófagos son de gran importancia en la cicatrización de la piel ya que puede generar una acción antiinflamatoria. Sin embargo, la utilización de los mismos puede producir cicatrices hipertróficas.

# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

## 2019

Cada sustituto cutáneo tiene sus características propias, pero a la hora de la fabricación deben cumplir los siguientes 5 criterios <sup>(14)</sup>:

- **Barrera semipermeable:** La destrucción de la piel permite que los patógenos incidan fácilmente en el organismo, lo que deriva en infecciones graves y heridas crónicas. La utilización temprana de un sustituto cutáneo disminuye el riesgo de infección por lo que es necesario que actúen como una barrera ante cualquier cuerpo extraño. Es crucial prevenir la pérdida severa de fluidos pero, no obstante, se debe permitir un intercambio mínimo de agua para evitar su acumulación en los tejidos.
- **Adherencia celular:** El sustituto debe permitir que las células se adhieran a éste pero también debe crear un microambiente para conseguir tasas óptimas de viabilidad, proliferación y diferenciación celular. La morfología del sustituto así como el grosor y los poros influye directamente sobre la migración celular y sobre la propia función del mismo.
- **No tóxico, no inflamatorio, no inmunogénico:** El exceso de inflamación puede generar rechazo del injerto causando una degradación del sustituto de piel, contribuyendo al acceso de patógenos y/o pérdida severa de agua. El rechazo del sustituto puede derivar en fibrosis y resultados deficientes tanto estéticos como funcionales. Los injertos de piel autólogos constan de un riesgo casi nulo de rechazo mientras que los alogénicos cuentan con mayor riesgo debido al reconocimiento inmunológico de antígenos extraños. A su vez, los sustitutos sintéticos cuentan con mayor variabilidad respecto al rechazo ya que dependen de la toxicidad y del efecto inmunológico de los compuestos utilizados para la creación de dicho sustituto.
- **Duradero, maleable y biodegradable:** Es de gran importancia que los sustitutos sean suficientemente duraderos para evitar el deterioro del mismo durante la aplicación; necesariamente maleables para poder ser adaptados a las zonas lesionadas y biodegradables para reemplazar la dermis. Este proceso de biodegradación debe llevarse a cabo una vez que se haya completado la vascularización de la dermis para obtener una epidermis viable.
- **Eficiente:** Existen solo dos estudios de eficiencia de estos SDE en UPD. Didomenico et al. Registraron costes en un seguimiento de 12 semanas de \$1771 por paciente hasta la cicatrización completa utilizando Amnioband®. Por otro lado, Zelen et al. registraron costes en 12 semanas de \$2798 por paciente hasta la cicatrización utilizando Epifix®.<sup>(16)</sup>

Para la creación de un sustituto cutáneo debe realizarse una personalización de las propiedades físicas del soporte de sustituto y la incorporación de las células en la MEC.<sup>(14)</sup>

## **Personalización de las propiedades físicas de la MEC.**

La MEC proporciona una base facilitando la adherencia de las células durante la cicatrización de la herida y la neovascularización. La morfología del MEC tiene la capacidad de alterar el crecimiento, función metabólica y el potencial de adherencia de las células que han sido previamente adheridas. También se ven afectadas tanto la velocidad como la extensión de la vascularización por la morfología del mismo. Cuando se habla de morfología nos referimos a porosidad, integridad estructural e hinchazón y elasticidad respectivamente.

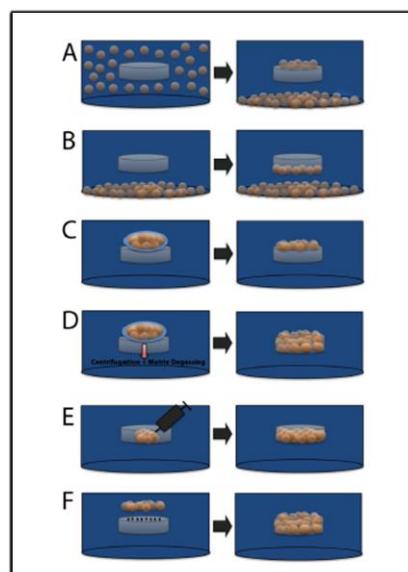
- **Porosidad:** Hace referencia a las cavidades de un material facilitando la penetración de las células. Cuanto mayor sea el tamaño del poro mejor será la migración e infiltración celular.
- **Integridad estructural:** Como hemos citado anteriormente, los sustitutos deben ser lo suficientemente duraderos como para poder ser manipulados sin ser deteriorados. Frecuentemente, las pieles nativas cuentan con un espesor de 2-3 mm, por lo tanto, la creación de estos sustitutos cutáneos debe aumentar su integridad estructural mediante la selección de polímeros estables.
- **Hinchazón y elasticidad:** La capacidad de hinchazón del sustituto de piel favorece la difusión de nutrientes y oxígeno así como la elasticidad del producto final tanto en términos de funcionalidad como en estética.

## **Incorporación de células en la MEC.**

- **MEC de una capa:** Entre múltiples posibilidades, una de las técnicas potenciales consiste en sumergir la MEC en una solución que contenga líneas celulares en su medio de crecimiento correspondiente. Seguidamente, las células se adherirán a la superficie de la MEC e irán asentándose debido al efecto de la gravedad. Otro método adicional, sería el cultivo de células en superficie colocando parte de la MEC en la superficie y a su vez, dar tregua a la migración y adherencia celular. Esta técnica puede requerir un exceso de tiempos pero podría llevarse a cabo mediante la incorporación de medios de crecimiento, desgasificación matricial para crear un ambiente de baja presión o diferentes grados de centrifugación. Por último, el uso de birreactores cuenta con costes elevados pero permite la distribución uniforme de las células a través de hidrogeles.



- MEC de dos capas:** Para que exista una división clara entre la capa dérmica y epidérmica se hace necesaria la siembra de dos líneas celulares. Una vez cultivada la MEC compuesta por células dérmicas podría incluirse la siembra de células epidérmicas gota a gota en la superficie de la MEC o podría realizarse la colocación de la MEC celularizada en una superficie adherida previamente con queratinocitos. Ambas técnicas pueden ayudar a la creación de una MEC bicapa pero es necesaria la presencia de un componente esencial como es la membrana basal (MB). Se ha demostrado que el uso de fibroblastos y queratinocitos mejora notablemente la formación de la MB. Si asumimos la falta de componentes preexistentes de la MB, la polarización de los queratinocitos basales y la arquitectura tisular será anormal. Recubrir los MEC con componentes de la capa basal como son la laminina y/o colágeno puede ayudar a una formación de la bicapa adecuada y a proporcionar una barrera física entre ambas capas. El uso de laminina aumenta a su vez la adherencia de las células epidérmicas ya que es uno de los componentes específicos de la MB.



**Figura 2. Técnicas para incorporar células en sustitutos cutáneos de una sola capa.** <sup>(14)</sup>

- Patrón de células 3D (3D Cell Patterning):** La utilización de la impresión 3D para biomateriales y para la incorporación de células en hidrogeles está aumentando de forma considerada ya que permite la colocación de diferentes líneas celulares de forma precisa. En el caso de los sustitutos de piel, se utiliza principalmente para incorporar fibroblastos y queratinocitos. La posibilidad de emparejar la piel humana histológicamente permite también la adición de otras líneas celulares como son los melanocitos, células madre de folículos pilosos etc

## 5.2 Indicaciones y criterios de aplicación de los sustitutos cutáneos

La elección de uso de las terapias avanzadas tiene cabida en aquellas úlceras que no cicatrizan más del 40% en su cuarta semana de tratamiento con la terapia convencional. <sup>(9)</sup>

El uso de los sustitutos cutáneos está ligado a un correcto desbridamiento del lecho. Por lo tanto, un lecho con tejido no viable y con signos de infección son algunos de los criterios de exclusión para dichos tratamientos. <sup>(17)</sup>

Los sustitutos están indicados en UPD (grado 1 o 2 según Wagner), úlceras venosas y úlceras por presión. Entre otras indicaciones se encuentran lesiones postquirúrgicas, quemaduras de 2º y 3º grado, epidermolisis bullosa y sarcoidosis <sup>(18, 19)</sup>

## 5.3 Resultados

En dicha revisión hemos analizado un total de 13 ensayos aleatorizados desde 2014 hasta 2018. En estos se llevaban a cabo comparaciones entre distintos sustitutos dérmicos celulares, acelulares y la terapia estándar; entre sustitutos dermoepidérmicos, dérmico celular y la terapia estándar; entre dos sustitutos dérmicos celulares con aplicaciones semanales y quincenales o la comparación de dos sustitutos dérmicos acelulares frente a la terapia estándar. En la mayoría de los casos el periodo de duración fueron 12 semanas. Aunque los criterios de inclusión fueron heterogéneos en los estudios revisados, los criterios comunes fueron: pacientes con DM tipo 1 o 2, mayores de 18 años, UPD Wagner 1 o 2 de más de 4 semanas de evolución, sin signos de infección, con una superficie comprendida entre 1-25 cm<sup>2</sup>. <sup>(16)</sup>

Donald et al <sup>(20)</sup> en su estudio propusieron analizar el porcentaje de cierre completo de la lesión en una duración de 12 semanas, el tiempo de cierre, número de aplicaciones para alcanzar el 100% de la epitelización en pacientes con UPD tratadas con Apligraf® Dermagraft® y Epifix®. La muestra fue de 306: 112 en el grupo de Apligraf®, 64 Epifix® y 130 Dermagraft®. A las 12 semanas de tratamiento se reportaron los siguientes resultados: el 56% de los pacientes tratados con Apligraf® alcanzaron el cierre completo de la lesión en un tiempo medio de 65 días; Dermagraft® 30%; 92% de los pacientes que fueron tratados con Epifix® alcanzaron el cierre completo en un tiempo medio de 14 días. Por lo tanto, los pacientes del grupo Epifix® reportaron mejores resultados de cicatrización y menor tiempo medio para una completa epitelización en las UPD.

# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

## 2019

Lavery et al <sup>(21)</sup> llevaron a cabo el ensayo con una muestra de 97 pacientes, 50 de ellos fueron tratados con Grafix® y 47 con la terapia estándar. Se propusieron estudiar el porcentaje de cierre, eventos adversos y tiempo medio de cierre. La duración del estudio fue de 12 semanas. Entre los criterios de inclusión se encontraban pacientes con úlceras de más de 4 semanas de duración y con un área entre 1 cm<sup>2</sup> y 15 cm<sup>2</sup>. Como resultados, los pacientes tratados con Grafix® obtuvieron una tasa de cierre del 62% siendo 31/50 mientras que el grupo control obtuvo un 21% siendo 10/47 pacientes elegidos al azar para dicho grupo de tratamiento. El tiempo medio para alcanzar el 100% de la epitelización fue menor en el grupo de tratamiento, 42 días, que en el grupo control, 69 días.

You et al <sup>(22)</sup> propusieron estudiar la eficacia y seguridad de los productos autólogos de base de ácido hialurónico. Obtuvieron una muestra de 65 pacientes divididos entre el grupo de tratamiento: Hyalograft 3D® + Espuma de poliuretano (n=33) y el grupo control tratado con espumas de poliuretano (n=32). Las úlceras elegidas para dicho estudio fueron mayores de 1 cm<sup>2</sup> y clasificadas en grado 1 o 2 según Wagner y 1A 2A 3A según la clasificación de Texas. En el grupo de tratamiento se realizó una biopsia de 1 cm<sup>2</sup> para cultivar fibroblastos y sembrarlos en una lámina de ácido hialurónico. Una vez elaborado el apósito, se ajustó a las dimensiones de la lesión y se aplicó un segundo apósito de espuma de poliuretano. Como resultados se reportó lo siguiente: el 89% (26/33) de los pacientes del grupo de tratamiento alcanzaron el 100% de la epitelización en un tiempo medio de 36,4 días mientras que en el grupo control lo obtuvieron el 34% (11/32) en un total de 48,4 días.

Zelen et al <sup>(17)</sup> quisieron comparar la efectividad de la aplicación semanal de Epifix® frente a la quincenal. El estudio se realizó en 40 pacientes repartidos equitativamente en ambos grupos. El periodo de dicho análisis tuvo una duración de 12 semanas en pacientes con DM tipo 1 o 2 con úlceras de mínimo 4 semanas de duración, sin signos de infección y con un área entre 1cm<sup>2</sup> y 25 cm<sup>2</sup>. En ambas situaciones se aplicó el apósito una vez desbridada la lesión, pero solo en el grupo de tratamiento semanal, posteriormente a la aplicación de Epifix®, se colocó un apósito secundario no adherente y por último, un apósito acolchado. La totalidad de pacientes del grupo de tratamiento semanal alcanzaron una completa cicatrización mientras que en el grupo de aplicación quincenal solo lo consiguió el 85%. El tiempo para alcanzar el 100% de epitelización fue más corto para el grupo de tratamiento semanal  $2.4 \pm 1.8$  semanas que para el grupo de tratamiento quincenal  $4.1 \pm 2.9$  semanas.

En 2015 Driver et al <sup>(23)</sup> Realizaron una comparación de la efectividad entre la terapia estándar e Integra. Se obtuvo una muestra de 307 pacientes divididos en el grupo activo (n=154) y en el grupo control (n=153). Como criterios de inclusión se eligieron a aquellos pacientes con úlceras  $\geq 1 \text{ cm}^2 \leq 25 \text{ cm}^2$ , clasificadas en grados 1 o 2 según Wagner. Entre los objetivos del estudio se propuso conocer el tiempo medio en conseguir el 100% de la epitelización y el porcentaje de

# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

## 2019

pacientes que alcanzaron el cierre completo de la úlcera. El grupo activo tratado con Integra® contaba con una duración de 16 semanas mientras el grupo control consistía en un desbridamiento, una posterior aplicación de gel de cloruro de sodio 9%, una aplicación de un apósito no adherente y una descarga.

El 51% (79/154) de los pacientes tratados con Integra® alcanzaron el cierre completo de la lesión mientras que en el grupo control solo lo alcanzaron el 32% (49/153). El tiempo medio fue de 43 y 78 días respectivamente. En cuanto al porcentaje de reducción de tamaño semanal el grupo Integra reportó mejores resultados 7.2% que el grupo control 4.8%.

Zelen et al <sup>(24)</sup> reportó otro ensayo en 2015 comparando la efectividad de Apligraf® y Epifix® respecto a la terapia estándar en términos de porcentaje de cicatrización, velocidad de cierre, cantidad de aplicaciones y costes. Contaron con un total de 60 pacientes (Apligraf® n=20 Epifix® n=20 y Terapia estándar n=20). A las 6 semanas un 45% de los pacientes del grupo tratado con Apligraf® alcanzaron el 100% de epitelización. Terapia estándar un 30% (7/20) y Epifix 95% (19/20). El tiempo medio para la curación de dichas lesiones fue de 49, 49 y 13 días respectivamente. Por lo tanto, Epifix® tiene mayor probabilidad de cicatrización en menor tiempo comparado con Apligraf® y la terapia estándar.

Didomenico et al <sup>(25)</sup> en 2016 Compararon la efectividad de Amnioband® respecto a la terapia estándar. Valoraron el porcentaje de cierre completo de la lesión en la semana 6 y en la 12 y el tiempo medio para alcanzarlo. Se seleccionaron a aquellos pacientes con úlceras  $\geq 1 \text{ cm}^2$ , con una duración mínima de 4 semanas y sin signos de infección. Contaron con 40 pacientes divididos equitativamente: Grupo de tratamiento Amnioband® (N=20) y el grupo control terapia estándar (n=20). La terapia estándar consistía en el desbridamiento de la lesión; una posterior aplicación del apósito primario de colágeno alginato y un apósito de 3 capas. Por último, los pacientes debían llevar una descarga como la Total Contac Cast. Como resultados en la semana 6, el 70% de los pacientes tratados con Amnioband® alcanzaron el cierre completo de la lesión mientras que el grupo control contó solo un 15%. Por consiguiente, en la semana 12, el grupo de tratamiento consiguió un 85% (17/20) y el grupo control un 25% (5/20). El tiempo medio para completar el 100% de la cicatrización a las 12 semanas fue de 36 y 70 días respectivamente.

Estos mismos autores en 2018 <sup>(26)</sup> volvieron a realizar el mismo estudio con una muestra mayor; 80 pacientes con DM tipo 1 o 2, úlceras de más de 4 semanas de evolución, sin signos de infección y con dimensiones entre  $1 \text{ cm}^2$  y  $25 \text{ cm}^2$ . Como resultados en la semana 12 cicatrizaron 34/40 pacientes del grupo de tratamiento con Amnioband® mientras que del grupo control solo 13/40 alcanzaron una completa epitelización. El tiempo medio fue de 37 días mientras que el grupo control duplicó este dato.

# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

2019

Walters et al <sup>(27)</sup> realizaron una comparación entre Dermacell® Graftjacket® y la terapia estándar. La muestra obtenida fue de 132 pacientes divididos 56, 23, 53 respectivamente. Los pacientes tratados con Dermacell® y Graftjacket® contaron con una o dos aplicaciones. En dicho estudio se propuso conocer el porcentaje de epitelización completa, el porcentaje de reducción de la lesión y el tiempo medio de cicatrización en un periodo de 16 semanas. Las úlceras estaban clasificadas en grados 1 o 2 según Wagner, superiores a 1 cm<sup>2</sup> y menores a 25 cm<sup>2</sup>. A las 16 semanas de estudio el 67.9% (36/53) de los pacientes tratados con Dermacell® completaron el cierre de la lesión; el 47,8% (11/23) para aquellos a los que se le aplicó Graftjacket® y el 48,1% (26/56) para el grupo de terapia estándar. El tiempo medio para el cierre total de la lesión fue de 8.6, 8.6 y 8.7 semanas respectivamente.

Frykberg et al <sup>(28)</sup> realizaron en 2017 un estudio de Graftfix® de 16 semanas de duración. En cuanto a los criterios de inclusión se destaca la presencia de úlceras menores de 15 cm en su diámetro más largo que se extendió a través de la dermis y el tejido subcutáneo con evidencia expuesta de músculo, hueso, fascia y tendón. A las 16 semanas después de la primera aplicación el área de la úlcera había reducido un 92,3%. El 96% de los pacientes lograron un 100% de tejido de granulación pero solo el 59,3% de la muestra completó la cicatrización en un tiempo medio de 9,1 semanas.

Zelen et al <sup>(9)</sup> en 2016 realizaron de nuevo un estudio en el que se comparaba la efectividad entre Apligraf®, Epifix® y la terapia estándar. La muestra fue de mayor tamaño contando con 100 pacientes: n=33 para el grupo de Apligraf®, n=32 para el grupo Epifix® y n=35 para aquellos que recibieron la terapia estándar. La duración del estudio fue de 12 semanas incluyendo pacientes con DM tipo 1 o 2, úlceras de más de 4 semanas de evolución, sin signos de infección y  $\geq 1 \text{ cm}^2 \leq 25 \text{ cm}^2$ . Los injertos fueron aplicados semanalmente después de un previo desbridamiento, fueron cubiertas por un apósito no adherente, un apósito retenedor de la humedad y un vendaje compresivo. A las 12 semanas el 97% de los pacientes tratados semanalmente con Epifix® alcanzaron el cierre completo de la lesión en 23.6 días mientras que solo lo alcanzó el 73% del grupo tratado con Apligraf® en 47.9 días. El tratamiento con Epifix® es un 90% superior al tratamiento con Apligraf® reduce el tamaño de la lesión en un 68,3% comparado con Apligraf®.

En 2017, los mismos autores <sup>(29)</sup> quisieron comparar la eficacia de la utilización de la matriz dérmica acelular reticular humana frente a la terapia convencional para el tratamiento de UPD. Entre los criterios de inclusión se destacan pacientes con úlceras de más de 1 cm<sup>2</sup> y de más de 4 semanas de evolución. El grupo control fue tratado semanalmente con apósitos de colágeno alginato y apósitos acolchados de 3 capas; mientras que el grupo de tratamiento utilizó Allopath Piable®. Reportaron un total de 40 pacientes repartidos equitativamente en ambos grupos. A las 6 semanas el grupo de tratamiento de la matriz dérmica resultó tener mayor porcentaje de

# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

## 2019

cicatrización (65%) en 28 días que el grupo control (5%) en 41 días. A las 12 semanas el porcentaje fue de 80% para el grupo de tratamiento frente al 20% del grupo control siendo el tiempo de cicatrización medio de 40 y 72 días respetivamente.

En 2018 Zelen et al <sup>(30)</sup> rehicieron el estudio aumentando la muestra a 80 pacientes repartidos en ambos grupos. En el grupo de tratamiento a los 6 meses hubo un porcentaje mayor de cicatrización y menor tiempo para alcanzar el 100% de epitelización de la lesión comparado con el grupo control. A las 12 semanas un 30% de la muestra control alcanzó el cierre completo en 72 días mientras que el grupo de tratamiento se obtuvo un 80% en 38 días. Los resultados fueron favorables para el tratamiento de las UPD con la combinación de la matriz dérmica acelular y la terapia convencional que con la terapia convencional por si sola.

Didomenico et al <sup>(25)</sup> Reportaron en la semana 12 que el coste total del tratamiento de UPD con los SDE era de 1400\$. El mismo autor en 2018 <sup>(26)</sup> expuso un coste de 1771\$. Zelen et al <sup>(24)</sup> concluyó que la opción de Epifix® era mucho más rentable siendo su coste 1669\$ que la opción de Apligraf® 9216\$. Años más tarde Zelen et al <sup>(29)</sup> reportó un coste de 1475\$ en el tratamiento de úlceras con Allopath Piabie® mientras que en 2018 en el mismo ensayo con mayor número de muestra expuso un coste más bajo, 1200\$ <sup>(30)</sup>. Distintos autores señalan que el uso de nuevas terapias aumenta el coste a corto plazo pero disminuye el tiempo de cicatrización y disminuye la posibilidad de infección. En resumen los tratamientos que dan lugar a una curación rápida disminuyen los costes médicos generales.<sup>(17, 18)</sup>

Respecto a la seguridad de los sustitutos cutáneos, en los 13 ensayos revisados se reportaron eventos adversos como infección, tratada con antibióticos, y en el caso de evolucionar a osteomielitis el tratamiento de elección fue antibióticos intravenosos y un desbridamiento quirúrgico; infecciones del tracto urinario y respiratorio y Pie de Charcot <sup>(29)</sup>. En tales casos ninguno de los eventos adversos fue atribuido a los grupos de tratamiento.

**(Ver Anexo 6)**

### 5.4 Discusión

En base a los estudios analizados en esta revisión bibliográfica, podemos considerar que los SDE asociados al tratamiento estándar son más eficaces que la terapia estándar en el tratamiento de UPD. Entre los objetivos de los ensayos aleatorizados se encuentra el estudio del porcentaje de cierre completo de la lesión, el tiempo medio en alcanzarlo y eventos adversos. Solo algunos autores ofrecieron datos sobre el número de injertos utilizados y el coste que conlleva la epitelización completa de la úlcera <sup>(26)</sup>. Algunos sustitutos dérmicos celulares como Epifix® <sup>(24)</sup> y Dermagraf® <sup>(20)</sup> contaron con un 95% y 92% de pacientes que completaron la cicatrización respecto a la terapia estándar. Epifix® demostró ser más eficaz en menor tiempo en cuanto a la aplicación semanal <sup>(17)</sup>. Los estudios que analizaron la efectividad de Allopath Piable® <sup>(29, 30)</sup> demostraron que aproximadamente el 80% de los pacientes tratados con dicha opción terapéutica alcanzaban una completa epitelización en 38 días. Entre Apligraf® y Epifix®, este último <sup>(24)</sup> demostró tener mayor porcentaje de cicatrización en menos tiempo. Respecto al sustituto dérmico celular Amnioband® en los ensayos reportados en 2016 y 2018 se obtuvieron datos similares; el 85% de los pacientes de este grupo de tratamiento alcanzaron el 100% de epitelización en aproximadamente 36 días. <sup>(25, 26)</sup>

A pesar de la heterogeneidad de los SDE, los pacientes elegidos para realizar dichos ensayos debían contar con las siguientes características en común: DM tipo 1 o 2, con úlceras mayores de 1 cm<sup>2</sup> localizadas en el pie; clasificadas en grados 1 o 2 según Wagner sin signos de infección e isquemia o en estadios 1A 2A 3A según Texas, con más de 4 semanas de evolución. En ningún caso estos pacientes debían contar con úlceras mayores de 25 cm<sup>2</sup> y con infección.

El sustituto con mejores datos fue Epifix® pero la realidad es que no hay un sustituto ideal. Por lo tanto, autores como Theodore T et al <sup>(31)</sup>, señala que un sustituto ideal es aquel que ofrece protección barrera y es resistente a la infección local; aquel que es fácil de manejar y ofrece una fácil aplicación, que controle la pigmentación; con vida útil larga; rentable y que permita la regeneración de estructuras anéxales como folículos pilosos y glándulas sudoríparas.

Respecto a la rentabilidad de dicho tratamiento solo dos autores mostraron estos datos. Didomenico et al <sup>(26)</sup> reportó un coste de 1771\$ para el tratamiento total de las UPD. Zelen et al <sup>(24)</sup> expuso un coste de 1669\$ para tratamientos con Epifix® y 1200\$ para pacientes tratados con Allopath Piable® <sup>(30)</sup>. Este tipo de tratamientos suponen un mayor coste a corto plazo pero disminuyen las comorbilidades asociadas<sup>(18)</sup>, generan menos costes en términos generales además de reducir el tamaño de la lesión y completar la cicatrización en menor tiempo frente a la terapia estándar. <sup>(17)</sup>



Según los ensayos revisados parece que es un tratamiento seguro ya que todos los eventos adversos producidos en los pacientes no estaban relacionados con los sustitutos cutáneos si no a las comorbilidades de los pacientes siendo estos infecciones del miembro inferior <sup>(25)</sup>, pie de Charcot <sup>(29)</sup> e infecciones tanto del tracto urinario como respiratorio. <sup>(22)</sup>

## 6 CONCLUSIONES

- Los sustitutos más utilizados en el tratamiento de UPD se clasifican principalmente en sustitutos epidérmicos celulares; sustitutos dérmicos celulares y acelulares y los bicapa o composites.
- Según la evidencia consultada en los distintos ensayos clínicos aleatorizados, este tipo de tratamiento está recomendado para pacientes con UPD de más de 4 semanas de evolución en grados 1 o 2 según Wagner sin signos de infección e isquemia.
- Los SDE han resultado ser más eficaces que la terapia estándar en términos de cicatrización y tiempo medio para completar la cicatrización.
- Hasta el momento existen pocos artículos que estudien la eficiencia en la implantación de dicha terapia en el tratamiento de UPD.
- No se han descrito eventos adversos vinculados a la utilización de los SDE por lo que de momento parecen ser seguros asociados al tratamiento estándar.



## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Han Cho N WD. Atlas de Diabetes de la FID. 7º ed. Bruselas: International Diabetes Federation 2015.[Cited 2019 Jan 28] Disponible en: [https://www.fundaciondiabetes.org/upload/publicaciones\\_ficheros/95/IDF Atlas 2015 SP W EB oct2016.pdf](https://www.fundaciondiabetes.org/upload/publicaciones_ficheros/95/IDF Atlas 2015 SP W EB oct2016.pdf)
2. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014[Cited 2019 Jan 28];37 Suppl 1:S81-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357215>
3. Roldán Valenzuela A ICP, Alba Moratilla C , Roviralta Gómez S , et al C. Consenso sobre Úlceras Vasculares y Pie Diabético de la Asociación Española de Enfermería Vascular y Heridas. Asociacion española de enfermería vascular y heridas. 2017;3ª edición. [Cited 2019 Jan 28]Disponible en: <https://www.aeev.net/pdf/Guia-de-Practica-Clinica-web.pdf>
4. Lázaro Martínez JL, Ahluwalia R , Baker N , et al . Debridement and the diabetic foot. D-Foot international 2019. [Cited 2019 Feb 5] Disponible en: <https://luchendrickx2.wixsite.com/debridement/copy-of-the-article-1>
5. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Alvaro-Afonso FJ, Molines-Barroso R. Conservative Surgery of Diabetic Forefoot Osteomyelitis: How Can I Operate on This Patient Without Amputation? Int J Low Extrem Wounds. 2015[Cited 2019 Feb 5];14(2):108-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Conservative+Surgery+of+Diabetic+Forefoot+Osteomyelitis%3A+How+Can+I+Operate+on+This+Patient+Without+Amputation%3F>
6. Stahl K HS, Jean Betsch E. Hyperbaric Oxygen Therapy fro the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. health quality Ontario. 2017[Cited 2019 Jan 28];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28572866>
7. Otero-Vinas M, Falanga V. Mesenchymal Stem Cells in Chronic Wounds: The Spectrum from Basic to Advanced Therapy. Adv Wound Care (New Rochelle). 2016[Cited 2019 Jan 28]; 5(4):149-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4817558/>
8. Santema TB, Poyck PP, Ubbink DT. Skin grafting and tissue replacement for treating foot ulcers in people with diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2016[Cited 2019 Jan 30];2:CD011255. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26866804>
9. Zelen CM, Serena TE, Gould L, Le L, Carter MJ, Keller J, et al. Treatment of chronic diabetic lower extremity ulcers with advanced therapies: a prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative study examining clinical efficacy and cost. Int Wound J. 2016[Cited 2019 Jan 30];13(2):272-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695998>
10. Santema TB, Poyck PP, Ubbink DT. Systematic review and meta-analysis of skin substitutes in the treatment of diabetic foot ulcers: Highlights of a Cochrane systematic review. Wound Repair Regen. 2016[Cited 2019 Jan 30];24(4):737-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27062201>
11. Arenas CM, Restrepo LM. Sustitutos cutáneos desarrollados por ingeniería de tejidos. Iatreia 2012[Cited 2019 Feb 13];25(1):42-53. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0121-07932012000100005](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-07932012000100005)
12. Sebastián Pineda B HRP. Sustitutos Cutáneos Bioingenierizados para el tratamiento de heridas cutáneas difíciles de curar. REVISTA CHILENA DE DERMATOLOGÍA. 2015[Cited 2019 FEB 13];31::145-50. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-836004?lang=en>

# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

2019

13. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 2017[Cited 2019 Feb 13];376(24):2367-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28614678>
14. Nicholas MN, Jeschke MG, Amini-Nik S. Methodologies in creating skin substitutes. Cell Mol Life Sci. 2016[Cited 2019 Mar 11];73(18):3453-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4982839/>
15. Davison-Kotler E, Sharma V, Kang NV, et al. A Universal Classification System of Skin Substitutes Inspired by Factorial Design. Tissue Eng Part B Rev. 2018[Cited 2019 Mar 11];24(4):279-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29336231>
16. F.J. Álvaro-Afonso YG-Á, J.L. Lázaro-Martínez, D. Kakagia and N. Papanas. Advances in Dermoepidermal Skin Substitutes for Diabetic Foot Ulcers. Current Vascular Pharmacology. 2019[Cited 2019 Apr 14];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30963977>
17. Zelen CM ST, Snyder RJ. A prospective, randomised comparative study of weekly versus biweekly application of dehydrated human amnion/chorion membrane allograft in the management of diabetic foot ulcers. Int Wound J. 2014[Cited 2019 Apr 14];11:122-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4235421/>
18. Susan Daugherty B, BSN ,et al. Skin and Skin Substitutes. An overview. American Society of Plastic Surgical Nurses. 2015[Cited 2019 Apr 14];35:2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26020475>
19. Yeung. MNNAJ. Current Status and Future of Skin Substitutes for Chronic Wound Healing. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2017[Cited 2019 Apr 14];21:23-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27530398>
20. Donald E. Fetterolf NBI, Gary J. Stanziano. An Evaluation of Healing Metrics Associated With Commonly Used Advanced Wound Care Products For the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers. managed care. 2014[Cited 2019 Apr 14] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=An+Evaluation+of+Healing+Metrics+Associated+With+Commonly+Used+Advanced+Wound+Care+Products+For+the+Treatment+of+Chronic+Diabetic+Foot+Ulcers>
21. Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, et al. The efficacy and safety of Graftex® for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. Int Wound J. 2014[Cited 2019 Apr 14]; 11:554-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25048468>
22. You HJ, Han SK, Rhie JW. Randomised controlled clinical trial for autologous fibroblast-hyaluronic acid complex in treating diabetic foot ulcers. J Wound Care 2014[Cited 2019 Apr 14]; 23: 521-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Randomised+controlled+clinical+trial+for+autologous+fibroblast-hyaluronic+acid+complex+in+treating+diabeticfoot+ulcers>
23. Driver VR, Lavery LA, Reyzelman AM et al. A clinical trial of Integra Template for diabetic foot ulcer treatment. Wound Repair and regeneration. 2015[Cited 2019 Apr 14]; 23:891-900. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26297933>
24. Zelen CM Gould L, Serena TE, et al. A prospective, randomised, controlled, multicentre comparative effectiveness study of healing using dehydrated human amnion/chorion membrane allograft, bioengineered skin substitute or standard of care for treatment of chronic lower extremity diabetic ulcers. Int Wound J. 2015[Cited 2019 Apr 16]; 12:724–32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424146>
25. DiDomenico LA, Orgill DP, Galiano RD, et al. Aseptically Processed Placental Membrane Improves Healing of Diabetic Foot Ulcerations: Prospective, Randomized Clinical Trial. Plast

# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

2019

ReconstrSurg Glob Open 2016[Cited 2019 Apr 16]; 4: e1095. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27826487>

26. DiDomenico LA, Orgill DP, Galiano RD, et al. Use of an aseptically processed, dehydrated human amnion and chorion membrane improves likelihood and rate of healing in chronic diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, multi-centre clinical trial in 80 patients. Int Wound J 2018[Cited 2019 Apr 16]; 15: 950-7. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30019528>

27. Walters J, Cazzell S, Pham H, et al. Healing Rates in a Multicenter Assessment of a Sterile, Room Temperature, Acellular Dermal Matrix Versus Conventional Care Wound Management and an Active Comparator in the Treatment of Full-Thickness Diabetic Foot Ulcers. Eplasty 2016[Cited 2019 Apr 16]; 16: e10. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4750365/>

28. Frykberg RG, Gibbons GW, Walters JL, et al. A prospective, multicentre, open-label, single-arm clinical trial for treatment of chronic complex diabetic foot wounds with exposed tendon and/or bone: positive clinical outcomes of viable cryopreserved human placental membrane. Int Wound J. 2017[Cited 2019 Apr 17]; 14:569-77. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27489115>

29. Zelen CM, Orgill DP, Serena T, et al. A prospective, randomised, controlled, multicentre clinical trial examining healing rates, safety and cost to closure of an acellular reticular allogenic human dermis versus standard of care in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. Int Wound J 2017[Cited 2019 Apr 17]; 14: 307-15. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27073000>

30. Zelen CM, Orgill DP, Serena T, et al. An aseptically processed, acellular, reticular, allogenic human dermis improves healing in diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, controlled, multicentre follow-up trial. Int Wound J. 2018[Cited 2019 Apr 17];1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29682897>

31. Theodore T, Nyame M, H. Abraham Chiang, et al. Clinical Applications of Skin Substitutes. Elsevier. 2014[Cited 2019 Apr 18];839-850 Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25085091>

32. Christina Dai SSAK. Skin substitutes for acute and chronic wound healing: an updated review. Journal of Dermatological Treatment. 2018[Cited 2019 Apr 20]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30265595>

33. Roa R, Taladriz C. USO ACTUAL DE SUSTITUTOS DÉRMICOS EN CIRUGÍA REPARADORA. revista chilena de cirugía. 2015[Cited 2019 Apr 20];67(6):647-52. Disponible en:  
[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-40262015000600015](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262015000600015)

# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

2019

## 8 ANEXOS

**Anexo 1: Tabla 1.** Características de las úlceras de pie diabético <sup>(3)</sup>. Adaptación Propia.

	Neuropatía	Neuro isquémica	Isquémica
Sensibilidad	Afectada	Afectada	Intacta
Localización	Zonas de presión (cabezas metatarsales, talón, articulación interdigital)	Márgenes del pie y dedos	Pulpejos
Piel perilesional	Hiperqueratosis	Piel frágil	Piel frágil
Lecho de la herida	Tejido de granulación/esfacelo	Esfacelado y pálido	Pálido Necrótico
Coloración	Normal, Hiperemia	Palidez	Palidez, cianosis
Temperatura	Normal	Normal o disminuida	Disminuida
Dolor	NO	NO	SI
Pulsos	SI	NO	NO
Prevalencia	55%	35%	10%
Otras	Sangra con facilidad	No sangra o es muy leve	No sangra o es muy leve

# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

2019

**Anexo 2: Tabla 2.**Tipos de Apósitos <sup>(3)</sup> .Adaptación Propia

Tipo	Acciones	Indicación/uso	Precauciones/contraindicaciones
Apósitos con Yodo	Acción antimicrobiana.	Heridas colonizadas críticamente o con signos clínicos de infección. Heridas con exudado de escaso a moderado.	No utilizar en tejido necrótico. Se recomienda su uso a corto plazo por riesgo de absorción sistémica.
Siliconas	Atraumática para la piel. Protege el crecimiento del nuevo tejido.  Adaptable al contorno del cuerpo.	Utilizar como capa de contacto en heridas superficiales con exudado escaso.	Sensibilidad conocida a la silicona.
Control del olor, carbón activado	Absorción del olor.	Heridas malolientes por exceso de exudado, infección o tejido necrótico.	No utilizar en heridas secas
Moduladores de proteasas	Control activo y pasivo de los niveles de proteasas en la herida.	Heridas limpias que no progresan a pesar de la corrección de las causas subyacentes, excluida la infección.	No utilizar en heridas secas, ni con tejido desvitalizado
Apósitos con Plata	Acción antimicrobiana.	Heridas con infección oculta o infección manifiesta. Heridas con exudado escaso a abundante. Presentación en espumas, alginatos y también en pasta.	Decoloración de la piel. Sensibilidad conocida Utilizar dos semanas. Reevaluar en caso de no mejoría.
Alginatos	Absorber fluidos Fomentar desbridamiento autolítico Control de la humedad Adaptabilidad al lecho de la herida.	Heridas con exudado de moderado a alto. Presentaciones en forma de cinta combinada con plata, para cavidades.	No utilizar en heridas secas, necróticas No presionar en las heridas cavitadas.
Espumas	Control de la humedad. Absorción de fluidos. Adaptación al lecho de la herida.	Heridas con exudado de moderado a alto. Presentaciones en forma de cinta y combinada con plata y PHMB	No utilizar en heridas secas, necróticas ni con exudado escaso. No presionar en las heridas cavitadas.
Miel	Rehidratar el lecho de la herida. Fomentar el desbridamiento autolítico Acción antimicrobiana.	Heridas con escaso a moderado exudado. Signos de infección subclínica u oculta.	Dolor tirante, por efecto osmótico.

# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

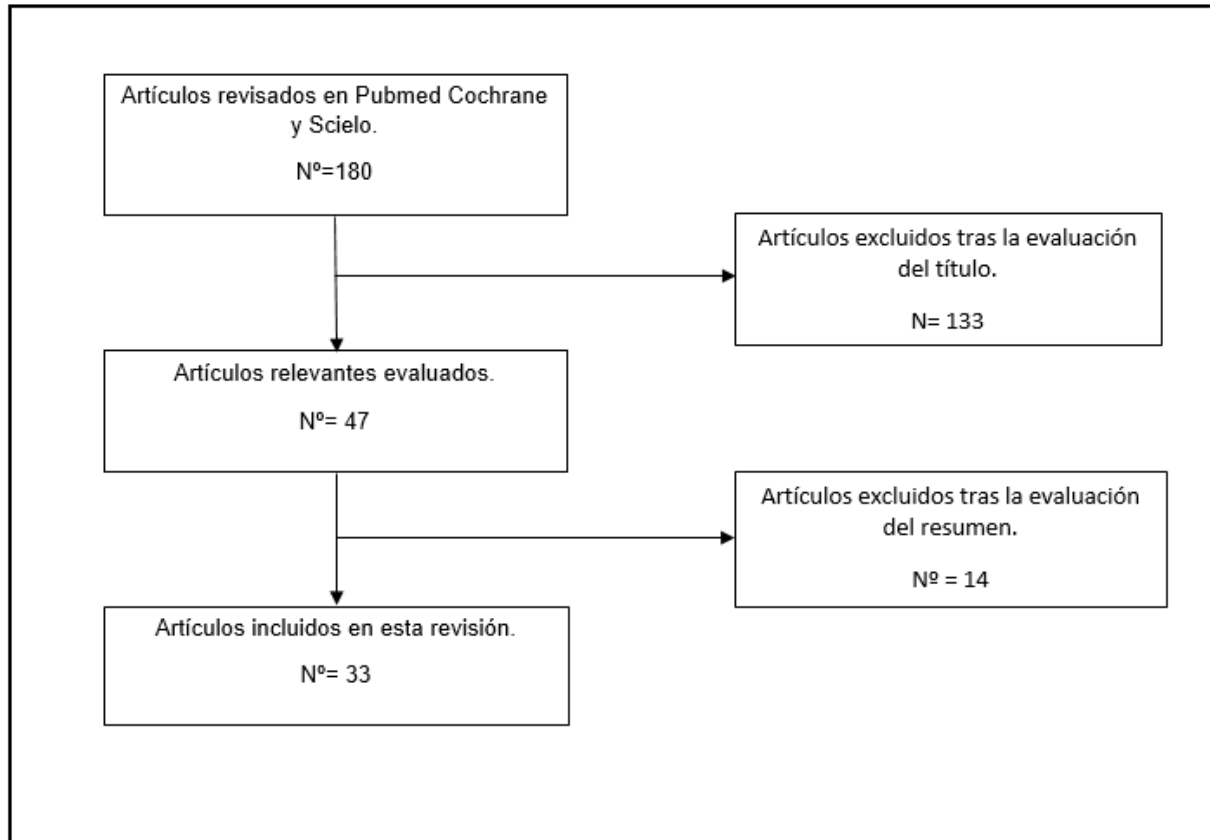
2019

Hidrocoloides	Absorber fluidos. Dos presentaciones grueso y extrafino. Promueve desbridamiento autolítico	Heridas limpias o escasa fibrina. Aplicar preferentemente en la fase de epitelización extrafino.	No utilizar en heridas con infección subclínica u oculta.
Hidrogel	Rehidratar el lecho de la herida. Fomentar el desbridamiento autolítico	Heridas secas	No utilizar en heridas con exudado de moderado a abundante. Puede causar maceración No en infección oculta

**Anexo 3: Tabla 3.** Clasificación del tratamiento quirúrgico en pie diabético <sup>(3)</sup>. Adaptación Propia

	Descripción	Riesgo de amputación
<b>Clase I</b>	Se realiza para aliviar el dolor. En pacientes sin pérdida de sensibilidad	Muy bajo
<b>Clase II</b>	Reduce el riesgo de re ulceración en pacientes con pérdida de sensibilidad. No hay herida abierta	Bajo
<b>Clase III</b>	Se realiza para cicatrizar la lesión.	Moderado
<b>Clase IV</b>	Limita la progresión de la infección aguda.	Alto

**Anexo 4: Figura 1.** Resultados de la estrategia de búsqueda. Elaboración propia



# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

2019

Anexo 5: Tabla 4. Clasificación de los SDE.

EPIDÉRMICOS	
- Celulares	
<b>Epicel®</b>	Autoinjerto epidérmico cultivado (CEA) derivado de queratinocitos humanos transportados en malla de fibrina. <sup>(16, 32)</sup>
<b>Epidex®</b>	Lamina compuesta de CEA derivado de queratinocitos de folículos pilosos del cuero cabelludo. <sup>(16, 32)</sup>
<b>Myskin®</b>	CEA compuesto de queratinocitos sobre un plasma de silicona. <sup>(16, 32)</sup>
<b>Kaloderm®</b>	Queratinocitos epidérmicos alogénicos aislados del prepucio neonatal humano. <sup>(10)</sup>
<b>Laserkin®</b>	Queratinocitos autólogos cultivados en una membrana de ácido hialurónico. <sup>(12)</sup>
DÉRMICOS	
- Celulares	
<b>Dermagraft®</b>	Material crioconservado que utiliza fibroblastos y queratinocitos de prepucios neonatales cultivado sobre un material sintético de ácido poliglicólico. <sup>(11, 32)</sup>
<b>Graftix®</b>	Membrana placentaria crioconservada. <sup>(16, 21)</sup>
<b>Amnioband®</b>	Amnios y coriones deshidratados asepticamente procesados. <sup>(16, 25)</sup>
<b>Epifix®</b>	Alloinjerto de membrana amniótica humana deshidratada. <sup>(10)</sup>
- Acelulares	
<b>Alloderm®</b>	Dermis alogénica de origen humano que se liofiliza para remover el material celular preservando la membrana basal. <sup>(16)</sup>
<b>Matriderm®</b>	Matriz compuesta por fibras de colágeno tipo I y elastina extraídas de piel bovina. <sup>(32)</sup>
<b>OASIS®</b>	Matriz tridimensional compuesta por submucosa de yeyuno porcino. <sup>(32)</sup>



# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

2019

<b>Dermacell®/Grafjacket®</b>	Matriz dérmica humana acelular <sup>(27)</sup>
<b>Hyalograft 3D®</b>	Sustituto dérmico autólogo compuesto de fibroblastos recubiertos por una membrana de silicona. <sup>(22, 32)</sup>
<b>Primatrix®</b>	Dermis fetal bovina <sup>(16)</sup>
<b>Allopatch®</b>	Matriz dérmica acelular reticular humana. <sup>(16, 29)</sup>
<b>DERMO-EPIDÉRMICOS</b>	
<b>- Celulares</b>	
<b>Apligraf®</b>	Producto bicapa alogénico. Compuesto por fibroblastos neonatales cultivados con colágeno bovino tipo I para la capa dérmica. La capa epidérmica está constituida por queratinocitos neonatales. <sup>(31)</sup>
<b>Orcel®</b>	Compuesto por fibroblasto y queratinocitos cultivados en una esponja de colágeno bovino tipo I <sup>(11, 31, 32)</sup>
<b>Theraskin®</b>	Aloinjerto crioconservado de piel humana de grosor dividido. <sup>(10)</sup>
<b>Polyactive®</b>	Polímero sintético compuesto por fibroblastos y queratinocitos autólogos. <sup>(15)</sup>
<b>Tissuetech®</b>	Fibroblastos y queratinocitos autólogos incluidos en una membrana microperforada de ácido hialurónico. <sup>(8, 11)</sup>
<b>Biobrane®</b>	Sustituto bilaminar. Malla nylon unida a silicona compuesta por colágeno porcino tipo I. <sup>(16, 33)</sup>
<b>- Acelulares</b>	
<b>Integra®</b>	Matriz porosa de fibras de colágeno bovino entrecruzadas con condroitin-6-sulfato de glicosaminoglucano. <sup>(16, 33)</sup>

# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

2019

**Anexo 6: Tabla 5.** Resultados de los ensayos clínicos aleatorizados. Elaboración propia

ESTUDIO	PAÍS	TRATAMIENTO DE INTERVENCIÓN	TRATAMIENTO CONTROL	PACIENTES	RESULTADOS
Donald et al 2014 <sup>(20)</sup>	EEUU	GRUPO 1: Apligraf (n=112) GRUPO 2: Epifix (n=64) GRUPO 3: Dermagraft® (n=130)	-	Nº Pacientes: 306. Duración del estudio 12 semanas. Úlceras no infectadas	Cicatrización completa después de 12 semanas: Grupo 1: 56% ( 63/112) en 65 días Grupo 2: 30% (19/64) Grupo 3: 92% (120/130) en 14 días
Lavery et al 2014 <sup>(21)</sup>	EEUU	Grupo 1: Graftix® (n=50)	Grupo 2: Terapia estándar (n=47)	Nº Pacientes: 97 con DM tipo 1 o 2. Úlceras entre 1 y 15cm <sup>2</sup> con más de 4 semanas de duración	Cicatrización completa después de 12 semanas: Grupo 1: 62% 31/50 Grupo 2: 21% 10/47
You et al 2014 <sup>(22)</sup>	CORE A	Grupo 1: Hyalograft 3D® + espuma de poliuretano( n=33)	Grupo 2: espuma de poliuretano (n=32)	Nº Pacientes: 65 con DM tipo 1 o 2 Úlceras ≥ 1 cm <sup>2</sup> Clasificación 1 o 2 según Wagner 1 A 2A 3A según Texas	Cicatrización completa después de 12 semanas: Grupo 1: 78.8% (26/33) en 36.4 días Grupo 2: 34.4% (11/32) en 48.4 días.
Zelen et al 2014 <sup>(17)</sup>	EEUU	Grupo 1: Aplicación semanal Epifix® (n=20)	Grupo 2: Aplicación quincenal Epifix® (n=20)	Nº Pacientes: 40 Úlceras ≥ 1 cm <sup>2</sup> ≤ 25 cm <sup>2</sup> con más de 4 semanas de evolución	Cicatrización completa después de 12 semanas: Grupo 1: 100% (20/20) en 2.4±1.8 semanas. Grupo 2: 85% (17/20) en 4.1 ±2.9 semanas.
Driver et al 2015 <sup>(23)</sup>	EEUU	Grupo 1: Integra® (n=154)	Grupo 2: Terapia estándar (n=153)	Nº Pacientes: 307 ≥ 1 cm <sup>2</sup> ≤ 25 cm <sup>2</sup> Úlcera de más de 4 semanas de duración Clasificados en grado 1 o 2 según Wagner	Cicatrización a las 12 semanas de tratamiento: Grupo 1: 45 (70/154) Grupo 2: 20 (31/153) Cicatrización completa después de las 16 semanas: Grupo 1 : 51% (79/154) en 43 días Grupo 2: 32% (49/153) en 78 días
Zelen et al 2015 <sup>(24)</sup>	EEUU	Grupo 1: Apligraf® (n=20) Grupo 2: Epifix® (n=20)	Grupo 3: Terapia estándar (n=20)	Nº Pacientes: 60 UPD ≥ 1 cm <sup>2</sup> ≤ 25 cm <sup>2</sup> Mínimo 4 semanas de duración.	Cicatrización completa después de las 4 semanas: Grupo 1: 35% (7/20) Grupo 2: 85% (17/20) Grupo 3: 30% (6/20) Cicatrización completa después de las 6 semanas: Grupo 1: 45% (9/20) en 49 días Grupo 2: 95% (19/20) en 13 días Grupo 3: 35% (7/20) en 49 días
Didomenico et al 2016 <sup>(25)</sup>	EEUU	Grupo 1: Amnioband® ( n=20)	Grupo 2: Terapia estándar. (n=20)	Nº pacientes: 40 Úlceras ≥ 1 cm <sup>2</sup> grado 1 o 2 Wagner Sin signos de infección Mínimo 4 semanas de evolución	Cicatrización completa después de 6 semanas: Grupo 1: 70% (14/20) Grupo 2: 15% (3/20) Cicatrización completa después de 12 semanas:

# SUSTITUTOS DERMOEPIDÉRMICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO. MARÍA HERRERA CASAMAYOR

2019

					Grupo 1: 85% (17/20) Grupo 2: 25% (5/20)
Walters et al 2016 <sup>(27)</sup>	EEUU	Grupo 1: Dermacel® (n=53) Grupo 2: Graftjacket® (n=23)	Grupo 3: terapia estándar (n=56)	Nº pacientes: 132 Úlceras $\geq 1 \text{ cm}^2 \leq 25 \text{ cm}^2$ Wagner grados 1 o 2	Cicatrización completa después de las 12 semanas: Grupo 1: 52.8 % (28/53) Grupo 2: 39.1 % (9/23) Grupo 3: 41.1% (26/56) Cicatrización completa después de las 16 semanas: Grupo 1: 67.9% (36/53) en 8.6 días Grupo 2: 47.8% (11/23) en 8.6 días Grupo 3: 48.1% (23/56) en 8.7 días
Zelen et al 2016 <sup>(9)</sup>	EEUU	Grupo 1: Epifix® n=32 Grupo 2: Apligraf® (n=33)	Grupo 3: terapia estándar (n=35)	Nº Pacientes: 100 Úlceras $\geq 1 \text{ cm}^2 \leq 25 \text{ cm}^2$ Sin signos de infección Mínimo 4 semanas de evolución.	Cicatrización completa después de las 12 semanas:  Grupo 1: 97% (31/32) en 23.6 días Grupo 2: 73% (24/33) 47.9 días Grupo 3: 51% (18/35) en 57.4 días
Frykberg et al 2017 <sup>(28)</sup>	EEUU	Grupo 1: Grafix® (n=31)	-	Nº pacientes: 31 UPD < 15 cm en su diámetro más largo	Cicatrización completa después de las 16 semanas: Grupo 1: 59,3% (18/31) en 9.1 semanas
Zelen et al 2017 <sup>(29)</sup>	EEUU	Grupo 1: Allopath Piab® (n=20)	Grupo 2: terapia estándar (n=20)	Nº Pacientes: 40 Úlceras $\geq 1 \text{ cm}^2 \leq 25 \text{ cm}^2$ Mínimo 4 semanas de evolución Sin signos de infección	Cicatrización completa después de 6 semanas: Grupo 1: 65% (13/20) en 28 días Grupo 2: 5% (1/20) en 41 días Cicatrización completa después de 12 semanas: Grupo 1: 80% (16/20) en 40 días Grupo 2: 20% (4/20) en 77 días
Didomenico et al 2018 <sup>(26)</sup>	EEUU	Grupo 1: Amnioband® (n= 40)	Grupo 2: Terapia estándar (n=40)	Nº Pacientes: 80 UPD $\geq 1 \text{ cm}^2 \leq 25 \text{ cm}^2$ Sin signos de infección Duración mínima de 4 semanas	Cicatrización completa después de 6 semanas: Grupo 1: 68% (27/40) en 29.2 días Grupo 2: 20% (8/40) en 39.5 días Cicatrización completa después de 12 semanas: Grupo 1: 85% (34/40) en 37 días Grupo 2: 33% (13/40) en 67.3 días
Zelen et al 2018 <sup>(30)</sup>	EEUU	Grupo 1 : Allopath Piab® (n=40)	Grupo 2: Terapia estándar (N=40)	Nº Pacientes: 80 UPD $\geq 1 \text{ cm}^2 \leq 25 \text{ cm}^2$ Sin signos de infección Duración mínima de 4 semanas	Cicatrización completa después de 6 semanas: Grupo 1: 67.5% (27/40) en 27 días Grupo 2: 15% (6/40) en 41 días Cicatrización completa después de 12 semanas: Grupo 1: 80% (32/40) en 38 días Grupo 2: 30% (12/40) en 72 días